

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 6 日現在

機関番号：14202

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21790579

研究課題名（和文） 中年期男性の脂肪肝・リポ蛋白粒子サイズ・潜在性動脈硬化進展度の追跡調査

研究課題名（英文） A follow up study of fatty liver, lipoprotein particle sizes, and progression of subclinical atherosclerosis in middle aged men.

研究代表者

門脇 紗也佳（KADOWAKI SAYAKA）

滋賀医科大学・医学部・客員助教

研究者番号：60510344

研究成果の概要（和文）：

本研究では、一般住民約 300 人を対象とした初回調査・その約 7 年後の追跡調査に付随し、両調査時の肝臓への脂肪沈着と NMR(核磁気共鳴)によるリポ蛋白プロファイルの変化との関連を検討した。結果、初回調査時及び追跡調査時の、LDL 粒子サイズの小ささ・追跡調査時の LDL 粒子数の多さが、追跡調査時の肝臓脂肪沈着の進展と関連していた。この研究により肝臓の脂肪沈着の進展と、リポ蛋白プロファイルの変化との経時的関連が明らかにされた。

研究成果の概要（英文）：

This study was attached to a population-based survey of 300 men and its follow up survey after 7 years. We examined the relationship between fat deposition in liver and lipid profile changes by NMR (nuclear magnetic resonance) of both surveys. As a result, progress of the fat deposition in liver of the follow-up survey was related to the smallness of the LDL particle sizes of the baseline / follow up surveys and the greatness of the LDL particle densities at the follow up survey. By this study, the relationships between the progress of the fat deposition in liver and the lipid profile changes over time were clarified.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	900,000	270,000	1,170,000
2010 年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2011 年度	200,000	60,000	260,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生学・健康科学

キーワード：社会医学、成人保健

1. 研究開始当初の背景

脂肪肝は異所性脂肪沈着のひとつであり、肥満と強く関連している。従って、中年期の肥満が進展する 40 歳代で特に起こりやすいと考えられる。高度の肥満による非アルコー

ル性脂肪肝 (NAFLD) は、有病者の一部においてそれがさらに進展し、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) となり、肝硬変や肝癌を起こすことが知られている。また、脂肪肝は、ただ単に肝臓に脂肪が沈着する状況のみが問題ではなく、その形成には脂質代謝異常を伴

い、メタボリックシンドロームとも関連している。

我が国の一般中年男性において、脂肪肝をCT検査で定量的に評価し、その長期変化を明らかにした研究は少ない。また、LDL粒子サイズならびにLDL粒子数は動脈硬化と関連があり、LDL粒子サイズがより小さく、LDL粒子数がより多いと動脈硬化に強く影響するとされるが、脂肪肝がLDL粒子サイズ・粒子数にどのような影響を与え、それが動脈硬化の進展と経時的にどのように関連するかは未だ明らかではない。

我々は2002～2006年に40歳代男性を対象として潜在性動脈硬化進展度について日米比較のフィールド調査を行った(初回調査)。この調査では、潜在性動脈硬化進展度の指標として、非侵襲的に評価できるCT検査による、心臓冠動脈および大動脈の石灰化を調査した。また、動脈硬化の危険因子を詳細に調べるために、NMR(Nuclear Magnetic Resonance;核磁気共鳴)によるリポ蛋白プロファイル分析を行い、LDL粒子サイズ及びLDL粒子数を明らかにした。

この初回調査については、約7年後の追跡調査を行うことが、本研究申請当初既に決定していた。しかしこの追跡調査では、NMRによるリポ蛋白プロファイル分析を行う予定はなかった。また、これらの調査では心臓冠動脈および大動脈の石灰化を調べるために撮影したCT画像に肝臓の画像も含まれており、CT値を調べることにより、肝臓の脂肪沈着の度合いの定量化や脂肪肝の評価が可能であったが、初回調査・追跡調査共に肝臓の脂肪沈着の評価予定はなかった。

脂肪肝と脂質代謝とが関連しているのであれば、脂肪肝の発生や肝臓の脂肪沈着の進展とリポ蛋白プロファイルの長期変化との間にも関連があると予想でき、脂肪肝等と動脈硬化との関連も考えられる。上記の初回調査・約7年後の追跡調査双方での肝臓の脂肪沈着の評価やNMRによるリポ蛋白プロファイル分析を行うことにより、肝臓の脂肪沈着やリポ蛋白プロファイルの変化・それらと潜在性動脈硬化進展度との関連を検討することが可能になると考えられる。そこで本研究では、初回調査・追跡調査双方における脂肪肝の評価及び追跡調査におけるリポ蛋白プロファイル分析を申請した。

2. 研究の目的

- (1). 中年期における日本人男性の脂肪肝の発生頻度
- (2). 脂肪肝の発生とNMR分析によるリポ蛋白プロファイルとの関連
- (3). 脂肪肝の発生と潜在性動脈硬化との

関連

3. 研究の方法

2002～2006年に40歳代男性を草津市一般住民から無作為に313人抽出し、潜在性動脈硬化の進展の初回調査を行った。その約7年後の2008～2009年にその追跡調査が行われ、83.7%(262名)の追跡率を得た。この研究はそれらの調査に付随した研究である。

初回調査時には、潜在性動脈硬化指標としてCT検査による心臓冠動脈および大動脈の石灰化を調べており、その画像には肝臓が含まれていた。また、初回調査の血清リポ蛋白プロファイル分析は行っているが、追跡調査では予定されていなかった。

そこで、本研究では、初回調査および追跡調査時のCT画像に含まれていた肝臓を用いて脂肪肝の評価を行った。また、追跡調査の検体をNMRによるリポ蛋白プロファイル分析し、そのデータより上記の研究目的を達成した。これにより、既に調査が計画されていた潜在性動脈硬化進展度および関連因子の調査に加えて、脂肪肝の評価を行い、リポ蛋白プロファイルとの関連を明らかにした。

NMRでの分析は米国の特定のラボ(LipoScience)にて解析が可能であったため、追跡調査が終了し、全対象者の血液検体が揃った2010年に、米国のラボ(LipoScience社)に検体を送付し分析を行った。

肝臓の脂肪沈着の評価は、画像解析用の特殊なソフトウェアを入手し、肝臓のCT値の測定・脂肪肝の定量化を行った。脂肪肝では、CT画像で脾臓に比較して肝臓が黒く見える、すなわちCT値が低下するのが特徴である。そこで、このソフトウェアを用い肝臓/脾臓CT値比を測定した。その際、肝臓/脾臓CT値比が1未満であれば脂肪肝と定義した。また、初回調査時・追跡調査時で肝臓/脾臓CT値比の比較を行い、追跡調査時のCT値比が初回調査時より低下している時脂肪肝の進展と定義した。

高度に精度管理された手法で明らかにした脂肪肝、リポ蛋白プロファイル、潜在性動脈硬化のそれぞれの長期変化の関連を統計学的解析にて明らかにした。また将来の国際比較を可能にするため、渡米し計測方法の打ち合わせ・トレーニングおよび情報収集を行った。その後漸次データ解析を行った。

4. 研究成果

- (1). 中年期における日本人男性の脂肪肝の発生頻度

初回調査、追跡調査双方で CT 画像のあった 252 名を解析した。平均追跡期間 7 年間で、初回調査時に脂肪肝であった者を除いた対象者 161 名の内、脂肪肝を新たに発症した者は 12 名 (7.5%) であった。
(平均年齢：初回調査時：45.1 ± 2.8 歳、追跡調査時：51.2 歳 ± 2.8 歳。)

(2). 脂肪肝の発生と NMR 分析によるリポ蛋白プロファイルとの関連

① 初回調査時の LDL 粒子サイズと、追跡調査時の肝臓の脂肪沈着の進展

初回調査時の LDL 粒子サイズにて 3 分位 (tertile) に分けると、LDL 粒子サイズがより小さい群で、追跡調査時の肝臓の脂肪沈着が進展した者の割合が多かったが有意ではなかった。(LDL 粒子サイズ最小群：21%、最大群：11%、 $p=0.22$)

② 追跡調査時の LDL 粒子サイズと、追跡調査時の肝臓の脂肪沈着の進展

追跡調査時の LDL 粒子サイズを 3 分位に分けると、LDL 粒子サイズがより小さい群で、追跡調査時の肝臓の脂肪沈着が進展した者の割合が有意に多かった。(LDL 粒子サイズ最小群：24%、最大群：10%、 $p=0.03$)

③ 追跡調査時の LDL 粒子数と、追跡調査時の肝臓の脂肪沈着の進展

追跡調査時の LDL 粒子数を 3 分位に分けると、LDL 粒子数がより多い群で、追跡調査時の肝臓の脂肪沈着が進展した者の割合が有意に多かった。(LDL 粒子数最大群：26%、最小群：8%、 $p<0.01$)

④ 初回調査時の BMI、初回調査時・追跡調査時の LDL 粒子数の変化と追跡調査時の肝臓の脂肪沈着の進展との関連

初回調査時の BMI が大きいほど、また LDL 粒子数が初回調査時に比べ追跡調査時に増加しているほど、追跡調査時の肝臓の脂肪沈着が有意に進展した。
二項ロジスティック回帰を用いて計算した。

(3). 脂肪肝の発生と潜在性動脈硬化との関連

潜在性動脈硬化進展度の指標としての心臓冠動脈および大動脈の石灰化の値と脂肪肝の発生との間に有意な関連は見られなかったが、さらに分析を継続中である。

今回の検討により、追跡調査時の LDL 粒子サイズや LDL 粒子数と肝臓の脂肪沈着の進展との関連が示唆された。また、初回調査時の LDL 粒子サイズと、その後の肝臓の脂肪沈着

の進展との関連も示唆された。

肝臓の脂肪沈着と、NMR 分析によるリポ蛋白プロファイルの変化との経時的な関連の検討は、本邦においてほとんど報告されていなかった。

今後の展望として、初回調査時・追跡調査時の LDL 粒子数やサイズ、BMI をはじめ、血糖値・血中脂質等、他の脂肪肝リスク因子と肝臓の脂肪沈着との関連を詳細に検討していく必要がある。また、肝臓の脂肪沈着の減少と、こうした因子との関連やアルコール性肝障害との関連についても検討を要する。長期的にはさらにこの追跡研究を継続し、脂肪肝と循環器病発症との関連の検討につなげたい。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 6 件)

①. Fujiyoshi A, Kadowaki T, Kadowaki S, Sekikawa A, Ohkubo T, Miura K, Edmundowicz D, Budoff MJ, Murata K, Liu K, Ueshima H. Comparability in coronary artery calcium scores on CT scan between two community-based cohort studies.

Int J Cardiol、149 巻、244-5、2011、査読有

②. Azuma RW, Kadowaki T, El-Saed A, Ueshima H, Sutton-Tyrrell K, Nakamura Y, Edmundowicz D, Ueno Y, Evans RW, Kadota A, Kuller LH, Murata K, Takamiya T, Kadowaki S, Curb JD, Sekikawa A.

Associations of D-dimer and von Willebrand factor with atherosclerosis in Japanese and white men.

Acta Cardiol、65 巻、449-56、2010、査読有

③. Nakata K, Choo J, Hopson MJ, Ueshima H, Curb JD, Shin C, Evans RW, Kadowaki T, Otake T, Kadota A, Kadowaki S, Miura K, El-Saed A, Edmundowicz D, Sutton-Tyrrell K, Kuller LH, Sekikawa A.

Stronger associations of sagittal abdominal diameter with atherogenic lipoprotein subfractions than waist circumference in middle-aged US white and Japanese men.

Metabolism、59 巻、1742-51、2010、査読有

④ Nakamura Y, Sekikawa A, Kadowaki T, Kadota A, Kadowaki S, Maegawa H, Kita Y, Evans RW, Edmundowicz D, Curb JD, Ueshima H.

Visceral and subcutaneous adiposity and adiponectin in middle-aged Japanese men: the ERA JUMP study.
Obesity (Silver Spring)、17 卷、1269-73、2009、査読有

⑤ Motoyama KR, Curb JD, Kadowaki T, El-Saed A, Abbott RD, Okamura T, Evans RW, Nakamura Y, Sutton-Tyrrell K, Rodriguez BL, Kadota A, Edmundowicz D, Willcox BJ, Choo J, Katsumi N, Otake T, Kadowaki S, Kuller LH, Ueshima H, Sekikawa A.
Association of serum n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids with lipids in 3 populations of middle-aged men.
Am J Clin Nutr、90 卷、49-55、2009、査読有

⑥. Azuma K, Kadowaki T, Cetinel C, Kadota A, El-Saed A, Kadowaki S, Edmundowicz D, Nishio Y, Sutton-Tyrrell K, Okamura T, Evans RW, Takamiya T, Ueshima H, Curb JD, Abbott RD, Kuller LH, Kelley DE, Sekikawa A; ERA JUMP study group.
Higher liver fat content among Japanese in Japan compared with non-Hispanic whites in the United States.
Metabolism、58 卷、1200-7、2009、査読有

[学会発表] (計 6 件)

① Akira Fujiyoshi, Katsuyuki Miura, Takashi Kadowaki, Sayaka Kadowaki, Hirotsugu Ueshima et al, for the SESSA Research group.
Coronary artery calcification is not uncommon among apparently healthy Japanese men and women: results from the Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis (SESSA).
XVI International Symposium on Atherosclerosis、2012. 3. 28、シドニー/オーストラリア

② Hirotsugu Ueshima, Takashi Kadowaki, Katsuyuki Miura, Sayaka Kadowaki et al, for the SESSA Research group
Lipoprotein-associated Phospholipase A2 Related to the Risk of Subclinical Carotid Atherosclerosis in a General Male Japanese population.
XVI International Symposium on Atherosclerosis、2012. 3. 28、シドニー/オーストラリア

③上島弘嗣、門脇崇、三浦克之、大久保孝義、藤吉朗、門田文、門脇紗也佳、中村保幸、北

徹、他 SESSA リサーチグループ
Lipoprotein-associated Phospholipase A2 Related to the Risk of Subclinical Carotid Atherosclerosis in a General Male Japanese Population.

第 76 回日本循環器学会総会、2012. 3. 18、福岡

④藤吉朗、三浦克之、門脇崇、門脇紗也佳、北徹、上島弘嗣 他 SESSA リサーチグループ
冠動脈石灰化は日本人一般集団の男女でもまれではない：SESSA 研究
第 76 回日本循環器学会総会、2012. 3. 17、福岡

⑤藤吉朗、関川暁、大久保孝義、三浦克之、門脇崇、門脇紗也佳、上島弘嗣 他 SESSA リサーチグループ
肥満と冠動脈石灰化の関連は日韓米 4 集団で異なるか：国際横断研究
第 22 回日本疫学会学術総会、2012. 1. 27、東京

⑥藤吉朗、門脇崇、門脇紗也佳、関川暁、大久保孝義、三浦克之、上島弘嗣 他
日米地域住民対象コホートにおける CT による冠動脈石灰化スコアの比較可能性検討
第 47 回日本循環器病予防学会・日本循環器管理研究協議会総会、2011. 6. 3、福岡

6. 研究組織

(1) 研究代表者

門脇 紗也佳 (KADOWAKI SAYAKA)
滋賀医科大学・医学部・特任助教
研究者番号：60510344

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし